

GRADO EN MEDICINA
TRABAJO FIN DE
GRADO

Quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo con carboplatino y nab-paclitaxel. Factores predictivos de respuesta completa patológica

Neoadjuvant chemotherapy in triple
negative breast cancer with carboplatin
and nab-paclitaxel. Predictive factors for
complete pathologic response

Autora

D^a Claudia Silva García

Director

D. José Manuel López Vega

**Departamento de
Medicina y Psiquiatría**

Santander, Junio de 2019



*“Jamás he conocido a una persona fuerte, que haya tenido una vida
fácil.”*

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN	5
I. EPIDEMIOLOGÍA	5
II. SUBTIPOS MOLECULARES	5
III. TRATAMIENTO	6
IV. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTNA).....	7
FUNDAMENTOS DEL PROYECTO.....	9
I. EVALUACIÓN DE LA RCP	9
II. MÉTODO RCB (<i>RESIDUAL CANCER BURDEN</i>) O CARGA TUMORAL RESIDUAL	10
III. TECNOLOGÍA NAB (<i>NANOALBUMIN BINDED</i>).....	11
IV. TILs (TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES)	12
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	13
PACIENTES Y MÉTODOS	14
RESULTADOS.....	21
I. SERIE CLÍNICA	21
II. TRATAMIENTOS APLICADOS	24
III. RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA	26
IV. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES PREDICTIVOS DE RCP	27
V. INFILTRACIÓN LINFOCITARIA (TILs)	31
VI. SUPERVIVENCIA	33
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	42
AGRADECIMIENTOS	48

RESUMEN

Fundamento: Un subtipo molecular de cáncer de mama, conocido como triple negativo, es particularmente agresivo y de mal pronóstico. Con frecuencia, aun en estadios potencialmente resecables, se lo trata con quimioterapia neoadyuvante o primaria, cuyo principal indicador de eficacia es la respuesta completa patológica (RCP). La tasa de RCP depende, en primer lugar, del esquema de quimioterapia empleado. Con respecto a una combinación estándar de doxorrubicina y paclitaxel, resulta beneficioso añadir carboplatino. Además, hay indicios de que una formulación galénica del paclitaxel en forma 'nab' (*nanoalbumin binded*: Abraxane®) aporta mayor eficacia.

Diseño: Revisamos una experiencia intramural del HUMV con una quimioterapia neoadyuvante que incluye doxorrubicina, carboplatino y nab-paclitaxel. Se examina de manera retrospectiva, observacional y analítica, una serie de 18 pacientes tratadas en el período 2016-2019. El objetivo principal es cuantificar la tasa de respuesta mediante el método RCB (*Residual Cancer Burden*) y tabular la toxicidad y el cumplimiento terapéutico. En segundo término, tratamos de identificar factores predictivos de RCP, tanto clínicos como histológicos. En particular, estudiamos si las poblaciones linfocitarias presentes en el tumor (*TIL*: *Tumor Infiltrating Lymphocytes*) condicionan la tasa de respuesta.

Resultados: La tasa de RCP (determinada por un RCB de clase 0) es del 72,2%. Las principales toxicidades son anemia (77,8%), plaquetopenia (55,5%) y alopecia (72,2%). En el 44,4 % de las pacientes se produce una reducción de la intensidad de dosis por debajo del 95% de la teórica. Las únicas variables con impacto predictivo favorable fueron la edad < 45 años, el estatus premenopáusico y la ausencia de calcificación en el tumor. Sin alcanzar significación estadística, una intensidad de dosis < 95% tiende a disminuir la tasa de RCP. Un infiltrado linfocitario peritumoral, particularmente de células CD8+, apunta a una mejor RCP, aunque sin alcanzar significación estadística.

Conclusión: El esquema es tolerable y de alta eficacia, en especial para mujeres jóvenes. Existen variables clínicas e histológicas que actúan como factores predictivos.

Palabras clave: cáncer de mama triple negativo, quimioterapia neoadyuvante, nab-paclitaxel, respuesta completa patológica, Residual Cancer Burden, factores predictivos, TIL.

ABSTRACT

Background: A molecular subtype of breast cancer, known as triple negative, is particularly aggressive. Frequently, even with a potentially removable tumor, it is treated with neoadjuvant or primary chemotherapy, whose main indicator of efficacy is the complete pathological response (RCP). The rate of RCP depends largely on the cytotoxic drugs. Regarding to a standard combination of doxorubicin and paclitaxel, it is beneficial to add carboplatin. In addition, there are indications that a galenic formulation of paclitaxel in the 'nab' form (nanoalbumin binded: Abraxane®) provides greater efficacy.

Design: We reviewed an intramural experience at HUMV with a neoadjuvant chemotherapy protocol including carboplatin, and nab-paclitaxel. A series of 18 patients treated in the 2016-2019 period is examined retrospectively, observationally and analytically. The main objective is to quantify the response rate using the RCB (Residual Cancer Burden) method, and tabulate the toxicity and therapeutic compliance. Afterwards, we tried to identify predictive factors of RCP, both clinical and histological. In particular, we studied the impact of the lymphocyte populations present in the tumor (TIL: Tumor Infiltrating Lymphocytes) on the response rate.

Results: The PCR rate (determined by an RCB of class 0) is 72.2%. The main toxicities are anemia (77.8%), thrombocytopenia (55.5%) and alopecia (72.2%). In 44.4% of patients there was a reduction in dose intensity below 95%. The only variables with favorable predictive impact were age <45 years, premenopausal status, and absence of calcification in the tumor. Without reaching statistical significance, a dose intensity < 95% tends to decrease the rate of RCP. Furthermore, a non-significant trend was observed with a peritumoral lymphocytic pattern, especially with CD8+ cells.

Conclusion: The scheme is tolerable and highly effective, mainly for young women. There are clinical and histological variables acting as predictive factors.

Key words: triple negative breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, nab-paclitaxel, pathological complete response, Residual Cancer Burden, predictive factors, TIL.

INTRODUCCIÓN

I. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es un problema de salud de considerable magnitud. En España se diagnostican unos 26.000 casos nuevos al año, lo que lo sitúa como la neoplasia maligna más común en el sexo femenino. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años de edad, con máxima incidencia entre los 45 y los 65. (De Juan, 2016)

Aunque la mortalidad viene descendiendo, gracias a programas de detección precoz y a la mejora de los tratamientos, (Álvaro Meca et al, 2012) aún acarrea unas 6.000 muertes al año. (Sánchez et al, 2010) De hecho, ocupa el segundo lugar por mortalidad oncológica en la mujer y provoca una gran pérdida de años potenciales de vida.

La etiología no es conocida, pero se han identificado diversos factores de riesgo, algunos de tipo endocrino-reproductor, otros de base genética. Existen herramientas de investigación para valorar el riesgo, como el programa BOADICEA, un modelo predictivo que incluye los factores de riesgo genéticos y no genéticos. Algunos de sus componentes son: historia familiar, sexo, edad, factores genéticos -incluyendo variantes patogénicas en genes BRCA-, estilo de vida, factores hormonales, reproductores, densidad mamográfica, factores demográficos y país de origen. (Lee et al, 2019)

II. SUBTIPOS MOLECULARES

Se distinguen 4 subtipos fundamentales. Los tumores luminales se caracterizan por la expresión de receptores hormonales (receptor estrogénico, RE; y receptor de progesterona, RP), lo que les confiere hormono-dependencia, y representan el 70% de los casos. Otro 15% corresponde a tumores con sobreexpresión de la proteína HER2+ (de *Human Epidermal growth factor Receptor type 2*), cuya terapia recae sobre bloqueadores específicos anti-HER2. El 15% restante corresponde al subtipo basaloide, más indiferenciado y por lo común 'triple negativo' (TN), esto es sin expresión de RE, RP ni HER2.

Aunque el fenotipo TN es un subgrupo heterogéneo, (Oakam et al, 2012) en general cabe afirmar que:

- Propende a manifestarse como cáncer de intervalo, es decir se descubre inopinadamente en el intervalo teórico entre sendas mamografías de cribado. (Collet et al, 2005)
- Se diagnostica a edad más temprana.
- Se descubre en etapas más avanzadas, incluso en estadio III.
- No conserva correlación entre el diámetro y la afectación ganglionar. (De Juan, 2016)
- Comporta pronóstico desfavorable: tiene mayor riesgo de recaída, sobre todo visceral, que suele ocurrir en los 3 primeros años de seguimiento. (Dent et al, 2007)

Desde el punto de vista morfológico, son tumores de alto grado nuclear y elevado índice mitótico. Suelen expresar genes de epitelio basal normal como citoqueratinas 5/6 y 17, y otros vinculados con la proliferación celular (Ki67 y topoisomerasa II). Alrededor de la mitad expresan EGFR y del 40 al 80% portan mutaciones de p53. La mayoría de los cánceres de mama que aparecen entre portadoras de mutaciones BRCA son de fenotipo TN. (De Juan, 2016)

III. TRATAMIENTO

- Cirugía

A efectos terapéuticos, pretende la extirpación del tumor con margen sano. Con intención pronóstica, incluye la evaluación de los ganglios linfáticos axilares. Las técnicas admitidas son la mastectomía (extirpación de toda la mama) y la cirugía conservadora (extirpación solo del tumor o del cuadrante donde asienta), la cual comporta una ulterior radioterapia sobre las áreas circundantes.

En ambos casos, la cirugía puede ser primaria, esto es realizarse en primer lugar y ser completada posteriormente con terapia sistémica adyuvante, o bien puede ser diferida después de una terapia preoperatoria, también llamada neoadyuvante.

- Terapia sistémica

En ningún cáncer de mama, por bueno que sea el pronóstico, se logra un 100% de curaciones con tratamientos locales. Con cirugía sola recae el 50% de las pacientes con ganglios axilares invadidos y un 25% de aquellas con axila libre. Aproximadamente 1 de cada 7 son recidivas locales y el resto son recaídas sistémicas. (De Juan, 2016) La mejor hipótesis explicativa es que existan micrometástasis indetectables en el momento de la cirugía.

Con el fin de erradicarlas o al menos frenarlas se desarrolló la quimioterapia adyuvante (posoperatoria), con demostrado beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. (De Juan, 2016) Los mismos fármacos que solo resultan paliativos frente a metástasis macroscópicas, mejoran en cambio la perspectiva de curación al aplicarlos a título adyuvante, lo que se atribuye a su capacidad para erradicar focos de diseminación microscópicos. (EBCTCG, 2005) Aunque esa modalidad ha demostrado que reduce el riesgo de recaída y aumenta la tasa de curación, su inconveniente es que el tratamiento se aplica a ciegas, cuando el tumor primario ya se ha extirpado, lo que impide conocer su eficacia a corto plazo.

Más recientemente, hay una tendencia a aplicar la terapia sistémica antes de la cirugía definitiva, tal como en la modalidad de quimioterapia neoadyuvante (QTNA). Existen distintas opciones terapéuticas, que se eligen en función de los subtipos tumorales. En el caso concreto de los tumores TN, solo cabe el recurso a quimioterapia citotóxica (en particular antraciclinas, taxanos y sales de platino), siendo menos consistente el empleo de agentes biológicos como el bevacizumab. (Miles et al, 2017)

IV. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTNA)

También denominada quimioterapia primaria o preoperatoria, se administra antes de cualquier tratamiento quirúrgico. Empezó usándose en tumores irresecables - estadio III-, pero paulatinamente se ha ido expandiendo a estadios más precoces, buscando aumentar el número de cirugías conservadoras, e incluso a tumores plenamente resecables, con el afán de combatir precozmente las micrometástasis.

En paralelo, permite la evaluación del tumor y de su respuesta a la quimioterapia, permitiendo discernir in vivo los quimiosensibles y los quimiorresistentes. Así pues, aparte de inducir una reducción del diámetro tumoral, nos proporciona un indicador pronóstico precoz. (Bonadonna et al, 1998) En efecto, cuando la QTNA proporciona una respuesta completa patológica (RCP), el pronóstico mejora ostensiblemente, lo cual se verifica en pocos meses, en contraposición al seguimiento muy prolongado que se requiere para estimar el beneficio de la terapia adyuvante. (De Juan, 2016)

En conjunto, la QTNA ofrecería las siguientes ventajas:

- Comporta la aplicación temprana de citotóxicos y erradicación precoz de hipotéticas micrometástasis.
- Determina la eficacia del tratamiento in vivo, en el transcurso de pocos meses.
- Incrementa las posibilidades de que la cirugía pueda ser conservadora.
- Facilita la investigación traslacional que correlacione las propiedades moleculares del tumor con su respuesta y evolución. (Lavado Fernández et al, 2017)

Por el contrario, en teoría, la QTNA podría acarrear inconvenientes:

- Progresión tumoral de las pacientes no-respondedoras.
- Mayor tasa de complicaciones quirúrgicas.

En realidad, desde el punto de vista de la supervivencia global, es irrelevante el orden de administración de quimioterapia. La QTNA no es ni más eficaz ni más arriesgada. (Mauri et al, 2005) Sin embargo, ha dado lugar al concepto de RCP y a la convicción de que las pacientes que la alcanzan adquieren mejor pronóstico, de modo que obtener una RCP se considera un objetivo terapéutico legítimo. (Von Minckwitz et al, 2012) Precisamente los tumores TN son muy quimiosensibles y proclives a alcanzar una RCP.

FUNDAMENTOS DEL PROYECTO

El cáncer de mama triple negativo (TN) es un subtipo agresivo y de mal pronóstico. (Dent R, 2009) En él es muy común el uso de QTNA, que no modifica la supervivencia global (Mauri et al, 2005), pero sí facilita una ulterior cirugía conservadora. (Van der Hage et al, 2007)

El mejor parámetro de la eficacia de la QTNA es la respuesta completa patológica (RCP): obtenerla proporciona mayor supervivencia (Symmans et al, 2015), mientras que no obtenerla es un factor muy peyorativo, tanto de cara a la recidiva local como a la supervivencia global. (Esserman et al, 2012)

I. Evaluación de la RCP

La RCP se determina con exactitud en el momento de la cirugía, pues exige la revisión histológica del lecho donde asentaba el tumor primario. Como aproximación preliminar, cabe estimar la respuesta clínica (por palpación) y la respuesta por métodos de imagen (mamografía o, con más precisión, resonancia magnética). La resonancia discierne mejor la fibrosis y el residuo tumoral variable, incluso en mamas densas. (Padhani AR et al, 2006) En todo caso, independientemente de la respuesta clínico-radiológica, se procederá a una cirugía definitiva y, por tanto, a la constatación formal de si se ha obtenido RCP o no.

Existen distintos métodos para estimar una RCP. Algunos tienen solo en cuenta la respuesta del tumor primario, no así los ganglios axilares, otros en cambio consideran tanto el tumor como los linfáticos. Precisamente la definición más aceptada implica la ausencia de tumor infiltrante en la mama (permitiendo la presencia de componente in situ) y, además, la ausencia de metástasis ganglionares. (Bossuyt et al, 2015)

Se han propuesto 3 sistemas de evaluación que no usaremos en este proyecto:

- *TRR, Tumor Response Ratio* o tasa de respuesta tumoral: Consiste en un cociente en el cual el numerador corresponde con el diámetro tumoral residual patológico y el denominador el diámetro tumoral clínico radiológico. (Miller et al, 2014)

- *YpTNM*: Consiste en catalogar los parámetros **patológicos** T (diámetro) y N (presencia de ganglios), con el prefijo 'y' aludiendo a la previa neoadyuvancia. No incluye criterios de cambios de celularidad ni de invasión linfovascular. (Edge et al, 2010; Amin et al, 2017)
- *Método de Miller-Payne*: El hecho clave es que observa el cambio en la densidad celular en la pieza quirúrgica, en comparación a la observada en la biopsia que se hizo al diagnóstico. (Ogston et al, 2003) Admite la persistencia de carcinoma in situ en la definición de RCP y analiza independientemente la afectación ganglionar.

Su escala consta de varias categorías:

- Grado 1: No reducción
- Grado 2: Mínima reducción ($\leq 30\%$)
- Grado 3: Moderada reducción (30% - 90%) Grade 4: Intensa reducción ($> 90\%$)
- Grado 5: Ausencia de tumor infiltrante residual, esto es RCP genuína.

El método también evalúa la respuesta del tejido ganglionar axilar y estadifica por separado los ganglios, dividiéndolos en 4 grados:

- NA: ganglio verdadero negativo, con ausencia de metástasis.
- NB: ganglio invadido.
- NC: ganglio invadido, pero con indicios citológicos de respuesta.
- ND: ganglio previamente positivo que se convierte a negativo.

II. Método RCB (*Residual Cancer Burden*) o carga tumoral residual

Es el método más en boga y el que emplearemos en nuestro trabajo. (Symmans et al, 2007) Se trata de una aproximación cuantitativa considerando ciertas características de la enfermedad residual como:

- Diámetro de los focos tumorales persistentes.
- Densidad celular del componente infiltrante.
- Diámetro de las metástasis ganglionares.
- Número de ganglios linfáticos con tumor.

El resultado se concreta en una variable continua y finalmente en 4 categorías numéricas:

- RCB-0 (pCR): ausencia de tumor mamario y ganglionar
- RCB-I y RCB-II (pPR): respuestas parciales
- RCB-III (pNR): quimiorresistencia.

La principal fortaleza de este método es que se basa en un *score* a partir de la celularidad en la pieza quirúrgica post-QTNA, de modo que no necesitamos la biopsia previa al tratamiento.

Su principal inconveniente estriba en que es laborioso, pues requiere estudiar extensamente múltiples laminillas.

III. Tecnología Nab (*nanoalbumin binded*)

La tasa de RCP depende, en primer lugar, de los citotóxicos incluidos en la QTNA. Con una combinación de antraciclina y paclitaxel, se logra un 22 %. (Mustacchi et al, 2015) Cuando se añade una sal de platino, la RCP se aproxima o supera el 30%. (De Juan, 2016; William et al, 2015)

El paclitaxel es un potente inductor del ensamblaje microtubular, lo que desorganiza el huso mitótico y detiene el ciclo celular en fases G₂ y M. De forma convencional, se administra por vía intravenosa con un solvente que contiene aceite de ricino, el cual acarrea por sí reacciones de hipersensibilidad y neurotoxicidad. Además, la naturaleza grasa del solvente retiene y ‘secuestra’ al paclitaxel en micelas plasmáticas, que comprometen su acceso al tumor y la linealidad de la dosis-respuesta.

La tecnología Nab consiste en encapsular un agente antitumoral en nanopartículas de albúmina humana, el transportador fisiológico de las moléculas hidrofóbicas. Cuando el paclitaxel se vehicula en nanopartículas de albúmina, en la formulación nab-paclitaxel (de nombre comercial Abraxane®), se aminora su toxicidad sistémica y mejora su penetración en el tumor.

La albúmina se adhiere a la proteína gp60 de la superficie endotelial, la cual se enlaza con la caveolina-1 para formar vesículas de endocitosis, que conducen al nab-paclitaxel hacia el intersticio. En él, la albúmina puede unirse a la osteonectina, también conocida como SPARC (*Secreted Protein Acid Rich in Cystein*), implicada en la remodelación de tejidos, el desarrollo embrionario, la migración celular y la angiogénesis. Tanto la caveolina-1 como la osteonectina abundan en neoplasias mamarias, lo que explicaría una mayor actividad de la formulación nab-paclitaxel. (Gradishar et al, 2005)

IV. TILs (Tumor infiltrating lymphocytes)

Entre los factores predictivos de una RCP se encuentra el infiltrado linfocitario tumoral, ya que en parte el funcionamiento de la QT depende de la reacción inmunitaria frente a las células tumorales y de hecho la infiltración linfocitaria tumoral (TILs) se ha correlacionado con la SG. (Camino et al, 2015)

La infiltración por TILs se asocia a un mayor grado histológico y a la negatividad de los receptores hormonales. En efecto, el CMTN tiene una mayor infiltración por TILs que los tumores luminales, y alrededor del 20-30% de los tumores presentan más del 50-60% del estroma ocupado por TILs, en cuyo caso se catalogan como tumores de predominio linfocitario (LPBC). La infiltración por TILs reviste un importante valor pronóstico en CMTN y en tumores HER2+ (Loi et al, 2013). En CMTN, la infiltración por TILs ha demostrado un beneficio lineal, con una reducción significativa del riesgo de recaída y muerte por cada 10% de incremento de TILs. (Loi et al, 2013; Pruneri et al, 2016)

También se han correlacionado los TILs con una mejor respuesta. En el ensayo GeparSixto, la infiltración por TILs se asoció de forma significativa a la tasa de pCR (59,9% vs 33,8%), alcanzando el 74% de pCR en los tumores de clase LPBC. (Denkert et al, 2015)

HIPÓTESIS y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. Es de esperar que una QTNA que integre doxorrubicina, carboplatino y nab-paclitaxel proporcionará una tasa de RCP > 28,6% (De Juan, 2016)
2. Cabe suponer que la tasa de RCP no será uniforme, sino que dependerá de distintas variables clínico-patológicas.
3. Dada la reciente implicación de los TILs en la RCP, estudiaremos las subpoblaciones CD4 y CD8 en relación a la RCP observada.

OBJETIVOS

1. Describir la serie de pacientes con carcinoma de mama triple negativo, tratadas en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con un régimen de QTNA basado en doxorrubicina, carboplatino y nab-paclitaxel, entre los años 2016 y 2019.
2. Tabular la toxicidad derivada de dicha quimioterapia y su cumplimiento terapéutico.
3. Cuantificar la tasa de RCP y la supervivencia libre de enfermedad.
4. Analizar la variación de la tasa de RCP en función de parámetros clínicos e histológicos convencionales.
5. Estudiar el impacto del infiltrado linfocitario tumoral en la quimiosensibilidad del tumor.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevará a cabo un estudio observacional, retrospectivo y analítico, de una serie intramural de pacientes con carcinoma de mama triple negativo tratadas en el Hospital Universitario 'Marqués de Valdecilla' (HUMV) de Santander con la quimioterapia neoadyuvante de interés entre enero de 2016 y marzo de 2019. Los datos clínicos procederán del Servicio de Oncología Médica y los procedimientos histopatológicos se realizarán en su Departamento de Anatomía Patológica. La supervisión de los aspectos de confidencialidad corresponde a los Dres. José Manuel López Vega (oncólogo) y Marta Mayorga (anatomopatóloga). Las historias clínicas se revisarán entre enero y mayo de 2019.

Criterios de inclusión

- Sexo femenino.
- Edad mayor de 18 años.
- Cáncer de mama infiltrante con fenotipo triple negativo confirmado por biopsia.
- Ausencia de metástasis a distancia.
- Consentimiento informado verbal.

Criterios de exclusión

- Enfermedad metastásica.
- Contraindicación médica o psiquiátrica para la administración de quimioterapia.
- Fenotipo tumoral HER2 o luminal.

Esquema de quimioterapia

a) Fase carboplatino/nab-paclitaxel (3 ciclos, a intervalos de 21 días):

- Carboplatino, AUC 5 (mg/ml.min) por vía IV, día 1.
- Nab-paclitaxel, 100 mg/m² por vía IV, días 1, 8 y 15.

b) Fase doxorrubicina/ciclofosfamida (3 ciclos, a intervalos de 21 días):

- Doxorrubicina, 60 mg/m² por vía IV, día 1.
- Ciclofosfamida, 600 mg/m² por vía IV, día 1.

Los 3 ciclos de cada fase se administran de manera consecutiva. Se admite que los 3 ciclos con carboplatino vayan antes o después de los 3 ciclos con doxorrubicina. Como fuere, los 6 ciclos en total se administrarán consecutivamente antes de la cirugía definitiva.

La medicación de soporte consiste en antieméticos según pautas convencionales. Se permite el uso de filgrastim como profilaxis secundaria, esto es después de una fiebre neutropénica acaecida en ciclos precedentes.

Cumplimiento terapéutico

Se estudiará exclusivamente en la fase de 3 ciclos con carboplatino y nab-paclitaxel. mediante la intensidad de dosis calculada en mg/m²/semana (Hryniuk, 2001). Interesará comprobar el impacto de que la intensidad de dosis se mantenga por encima del 95% de la teórica.

Estimación de la toxicidad

Se reflejarán las toxicidades hematológica y extrahematológica exclusivamente de los 3 ciclos con carboplatino y nab-paclitaxel. Se registrará el máximo grado de toxicidad observado en cualquiera de esos 3 ciclos, expresándolo en porcentaje de pacientes afectas.

Respuesta completa patológica

Se empleará el método RCB. Consideraremos pacientes en RCP exclusivamente a las que obtengan un estatus RCB-0. No se establecerá ninguna distinción entre las respuestas de clase RCB 1 o 2. Utilizando este sistema evaluaremos la

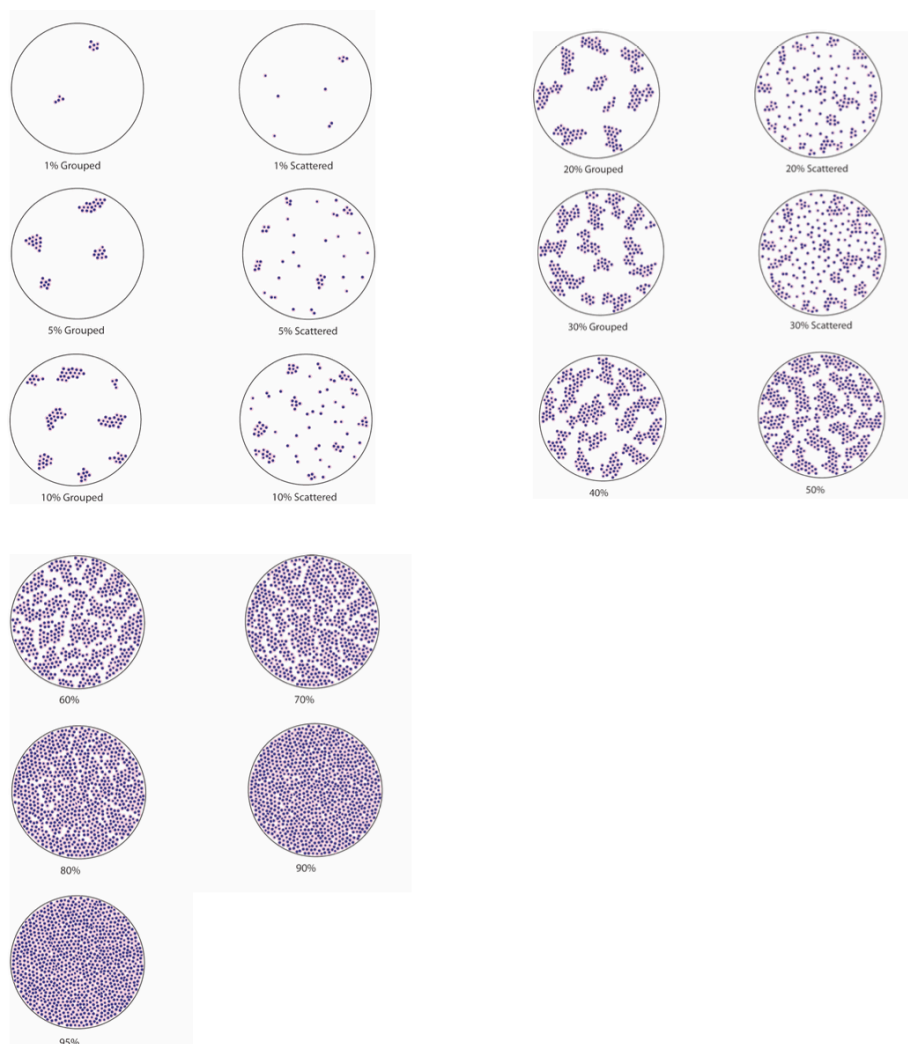
respuesta de la página web del MD Anderson. La fórmula matemática para calcular el método se accede en el siguiente enlace:

<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

El resultado, teniendo en cuenta diámetro tumoral, densidad celular, diámetro de metástasis y número de ganglios afectados por el tumor, se concreta en una variable continua y finalmente en 4 categorías como ha quedado reflejada anteriormente en fundamentos.

El método de densidad celular se representa gráficamente a continuación. Se evaluarán las diferentes densidades celulares en la pieza quirúrgica tras QTNA y se evaluará su correlación con la guía propuesta, se representa en las imágenes el porcentaje de celularidad:

PORCENTAJE DE CELULARIDAD TUMORAL.



Registro de datos

Las historias clínicas se revisarán entre enero y mayo de 2019. Se generará una base de datos en Excel con las siguientes variables previas al tratamiento:

- Características epidemiológicas: menarquia, menopausia, paridad, lactancia, anovulatorios, tabaco, alcohol, índice de masa corporal.
- Antecedentes personales y familiares de cáncer de mama y otros tumores malignos.
- Origen del diagnóstico: sintomático o por hallazgo radiológico.
- Fecha de diagnóstico clínico e histológico.
- Características de la biopsia tumoral: diámetro, afectación ganglionar, tipo histológico, grado, invasión vascular, rotura capsular, TIL, BRCA, Ki 67, presencia de componente in situ y presencia de calcificación.
- Dosis e intervalos de quimioterapia con carboplatino y nab-paclitaxel.
- Tipo de cirugía practicado.
- Aplicación de radioterapia.
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE) definida como el intervalo temporal desde la fecha de biopsia diagnóstica hasta la primera recaída locorregional o a distancia, la muerte o el último día de seguimiento.
- Supervivencia global (SG), definida como el intervalo temporal desde el diagnóstico por biopsia y la muerte o último seguimiento, lo que ocurriera antes.

Análisis estadístico

Con los programas Excel, SPSS (versión 25) y R Studio se procederá a un análisis univariante de variables clínicas e histológicas como posibles factores predictores de RCP.

Las variables cualitativas se estimarán en porcentajes y se compararán mediante el test de Fisher, con intervalos de confianza del 95%. Los puntos de corte serán como sigue: edad, 45 años; Ki 67, 50%; índice de masa corporal, 25 kg/m²; y

diámetro tumoral, 3 cm. En cuanto al grado histológico, se enfrentarán el grado 2 y el grado 3.

Las tasas de supervivencia se calcularán utilizando el método Kaplan-Meier.

Análisis de los TILs

Se utilizará una técnica novedosa, basada en el programa VENTANA Image Viewer Reference Guide Versión 3.2, que por escáner de cortes teñidos proporciona una visión cualitativa y un conteo posterior más exacto, tanto de los linfocitos totales como de los CD4 y CD8 distintamente.

Para la obtención de los cortes se aplicará el protocolo DAKO:

- Recogida del material en parafina.
- Realización de los cortes.
- Recuperación de antígenos en el PTLINK con buffer a pH alto.
- La inmunohistoquímica se realiza automáticamente en el teñidor OMNIS.
- Lavado, eliminación de peroxidasa endógena, lavado, aplicación del anticuerpo primario (para CD4 y CD8), lavado, sistema de visualización DAKO, lavado, cromógeno, lavado, tinción de contraste con hematoxilina, lavado y montaje alcohólico.

Los linfocitos CD4 se tiñen de DAB (marrón) y los CD8 se tiñen de magenta.

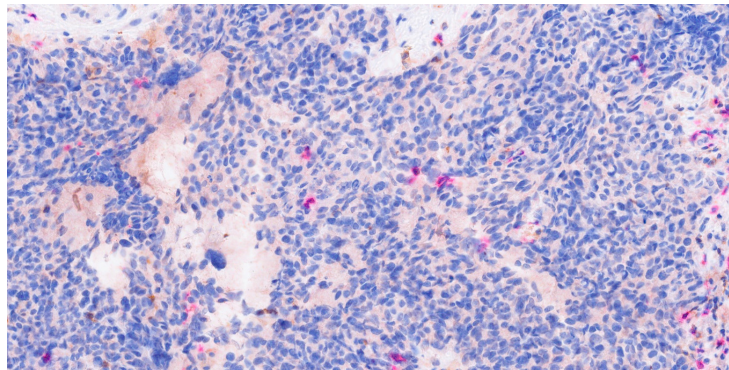
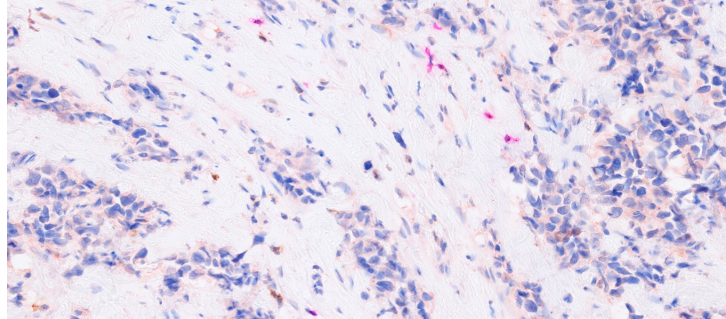
Las pacientes se agruparán en 2 patrones de infiltración **intratumoral** (p. 21) y asimismo en 2 patrones de infiltración **peritumoral** (p. 22).

El conteo será el número de linfocitos visibles, como promedio entre 2 áreas alejadas, cada una con una superficie de 0,192 mm². Se considerarán 2 clases, 'poca infiltración' y 'predominio linfocitario', tanto para las células CD4+ como para las CD8+, analizadas independientemente.

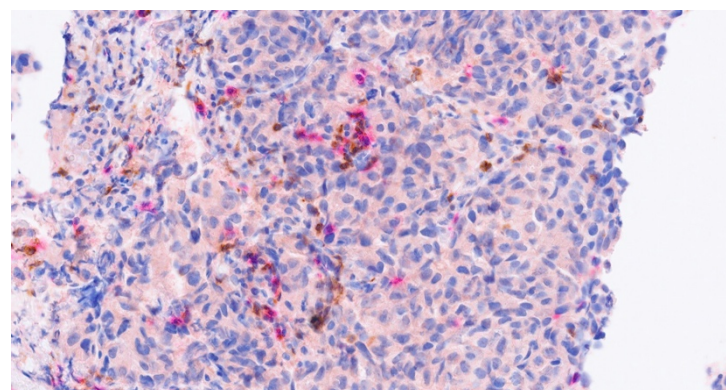
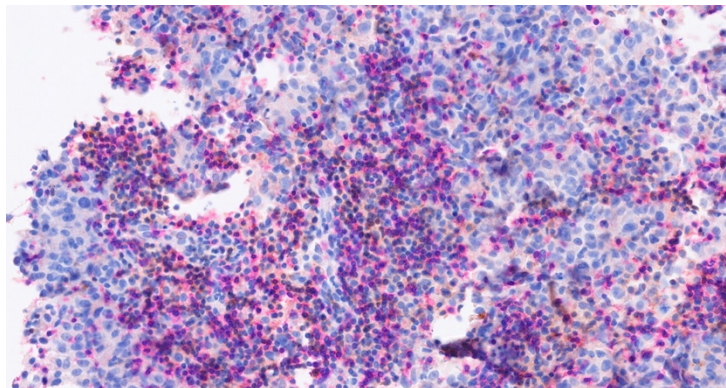
Los puntos de corte entre ambas categorías serán de 20 células en el infiltrado intratumoral y de 100 células en el infiltrado peritumoral.

Patrones de infiltración linfocitaria intratumoral

1. Virtual ausencia de linfocitos o infiltración escasa:

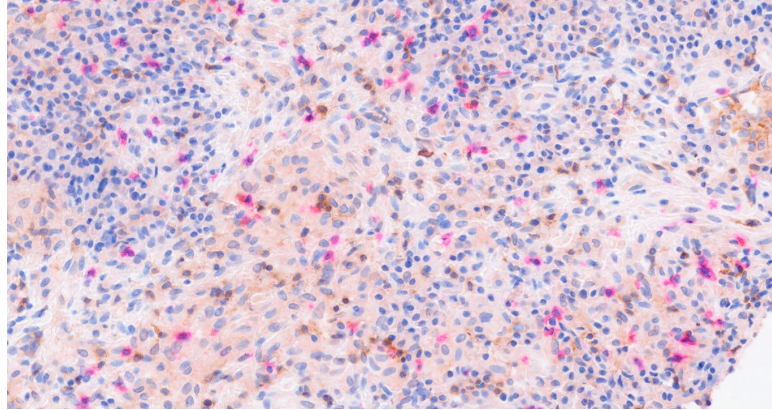


2. Infiltración intermedia o intensa:

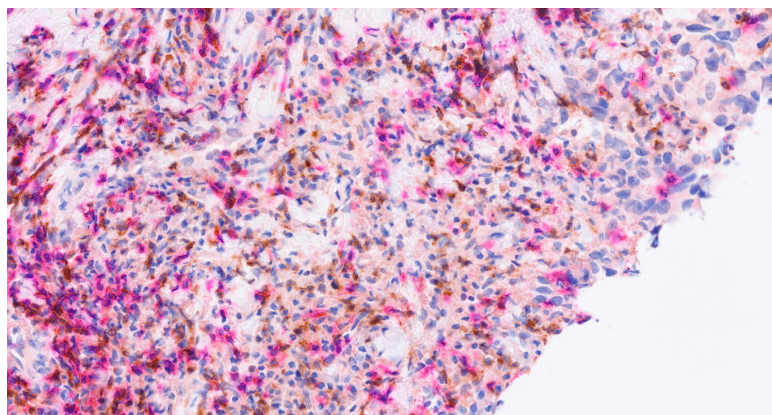
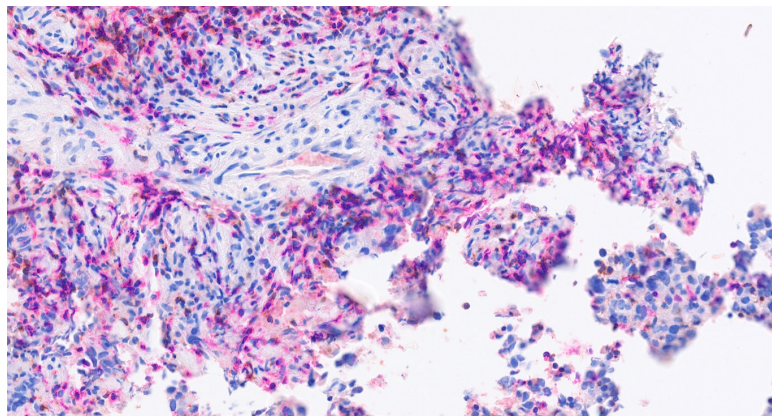


Patrones de infiltración linfocitaria **peritumoral**

1. Ausente o escasa



2. Intermedia o intensa



RESULTADOS

I. SERIE CLÍNICA

Se reclutan 18 pacientes. Sus características epidemiológicas se recogen en la Tabla I. Por su forma de debut, 14 pacientes consultan por tumoración palpable (77,7%) y 4 se diagnostican mediante programa de cribado (22,2%).

Tabla I. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS		
EDAD (mediana, límites)	45 años (29-68)	
	n	%
Estatus menopáusico		
Premenopausia	10	55,5
Menopausia	8	44,4
Paridad		
Nuligesta	3	16,6
Alguna gestación	11	61,1
Desconocida	4	22,2
Lactancia Natural		
No	3	16,6
Sí	7	38,8
Desconocida	8	44,4
Uso de anovulatorios		
Sí	4	22,2
No	14	77,7
Hábito tabáquico		
Sí	7	38,8
No	11	61,1

Consumo habitual de alcohol		
Sí	2	11,1
No	15	83,3
Desconocido	1	5,5
IMC (kg/m2)		
< 18,5	2	11,1
18,5 - 24,9	9	50
25 - 29,9	4	22,2
> 30	3	16,6
Lesiones mamarias previas benignas		
Sí	6	33,3
No	12	66,6
Antecedentes familiares de cáncer		
Sí	16	88,8
No	2	11,1

Las características clínico-patológicas de los tumores aparecen en la Tabla II.

Los estadios tumorales son como sigue: T2, 83,3%; sin afectación ganglionar, 88,8%. El 76,4% corresponde a tumores de grado 3. El 72,2% exhibe un Ki67 > 50%. En el 16,7% se constata una mutación BRCA1.

Tabla II. DATOS DEL TUMOR	n	%
Diámetro tumoral		
< 2 cm	1	5,5
2-5 cm	15	83,3
> 5 cm	2	11,1

Invasión de ganglios axilares		
Sí	2	11,1
No	16	88,8
Grado histológico		
2	4	23,5
3	13	76,4
Invasión venosa		
No		94
Sí		6
Invasión linfática		
No		83,3
Sí		16,7
Mutación BRCA 1		
Sí	3	16,6
No	9	50
Desconocida	6	33,3
Expresión Ki 67		
< 50%	4	22,2
> 50%	13	72,2
Componente in situ		
Sí	3	17,6
No	14	82,3
Calcificación en el lecho tumoral		
Sí	5	29,4
No	12	70,5

II. TRATAMIENTOS APLICADOS

El 66,6% de las pacientes recibe la secuencia carboplatino/nab-paclitaxel → doxorubicina/ciclofosfamida, y en el 33,4% restante se emplea la secuencia inversa.

La intensidad de dosis de carboplatino y de nab-paclitaxel se analiza en las Tablas III y IV:

Tabla III. Carboplatino						
Análisis de intensidad de dosis (mg/m ² /semana)						
Paciente	Dosis calculada total (mg) (*)	Duración prevista (semanas)	ID teórica	Dosis administrada total (mg)	Duración real (sem.)	ID real (%)
1	1796	9	200	1796	9	100
2	1875	9	208	1875	9	100
3	1645	9	183	1693	9	102,7
4	1669	9	185	1669	9	100
5	1875	9	208	1875	9	100
6	2128	9	236	2128	10	90,2
7	2194	9	244	2194	10	89,7
8	1875	9	208	1781	9	95,2
9	2250	9	250	2250	9	100
10	1875	9	208	1875	9	100
11	1875	9	208	1875	9	100
12	1348	9	150	1280	11	77,3
13	2208	9	245	2208	10	90,2
14	1796	9	200	1796	10	90
15	1500	9	167	1500	9	100
16	1875	9	208	1744	9	93,2
17	1875	9	208	1744	11	76,4
18	1875	9	208	1875	9	100
(*) Calculada para un AUC de 5 mg/mL.min)						

Tabla IV. Nab-palitaxel Análisis de intensidad de dosis (mg/m2/semana)						
Paciente	Dosis calculada total (mg)	Duración prevista (semanas)	ID teórica	Dosis administrada total (mg)	Duración real (sem.)	ID real (%)
1	570	9	63	570	9	100
2	510	9	57	510	9	100
3	450	9	50	450	9	100
4	510	9	57	510	9	100
5	570	9	63	570	9	100
6	450	9	50	450	10	90
7	510	9	57	510	10	89,4
8	540	9	60	540	9	100
9	450	9	50	450	9	100
10	600	9	67	600	9	100
11	540	9	60	524	9	96,6
12	459	9	51	441	11	78,4
13	510	9	57	469	10	82,4
14	480	9	53	480	10	90,5
15	450	9	50	450	9	100
16	450	9	50	419	9	94
17	480	9	53	446	11	77,3
18	600	9	67	600	9	100

Con los 2 fármacos se observa que 8 pacientes (44,4%) no alcanzan la intensidad de dosis programada, en 7 de las cuales no se llega al 95% de la teórica.

La toxicidad observada durante los 3 ciclos de carboplatino y nab-paclitaxel se refleja en la Tabla V.

Tabla V. TOXICIDAD (*)		
HEMATOLÓGICA	n	%
Neutropenia (**)	9	50
Plaquetopenia	10	55,5
Anemia	14	77,7

EXTRAHEMATOLÓGICA	n	%
Emesis- Nauseas	5	27,7
Mucositis	1	5,5
Neurotoxicidad	2	11,1
Alopecia	13	72,2
Astenia	8	44,4
Exantema	4	22,2
Mialgias- artralgias	3	16,6
Conjuntivitis	2	11,1
Diarrea	3	16,6
Trombosis	1	5,5
Meteorismo	1	5,5
Estreñimiento	2	11,1
Disgeusia	1	5,5
(*) Se registra la máxima observada en cualquier momento		
(**) No se produjo ninguna fiebre neutropénica		

III. RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA

El 72,2% de las pacientes alcanza RCB 0 (IC 95%: 51,4-93%). El resto corresponde a RCB 1 y 2, como muestra la Figura 1.

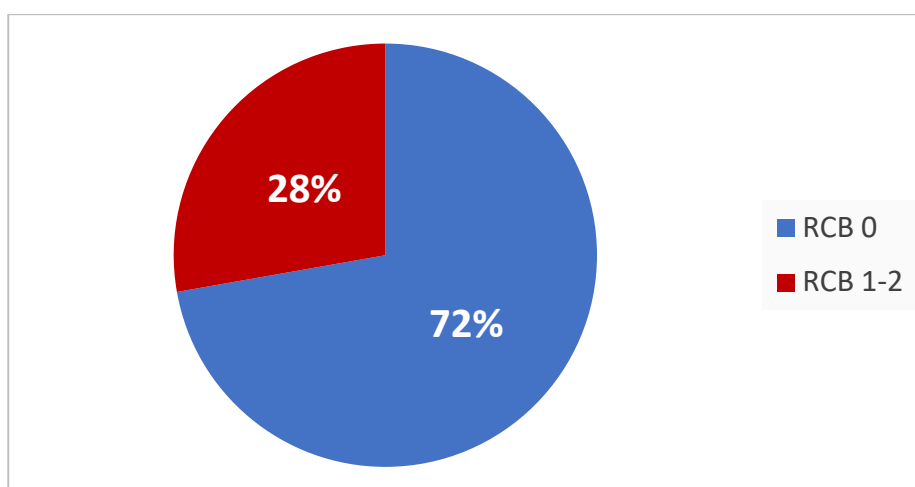


Figura 1. Distribución de las respuestas

IV. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES PREDICTIVOS DE RCP

En la Figura 2 se muestran las variables que no repercuten en la RCP:

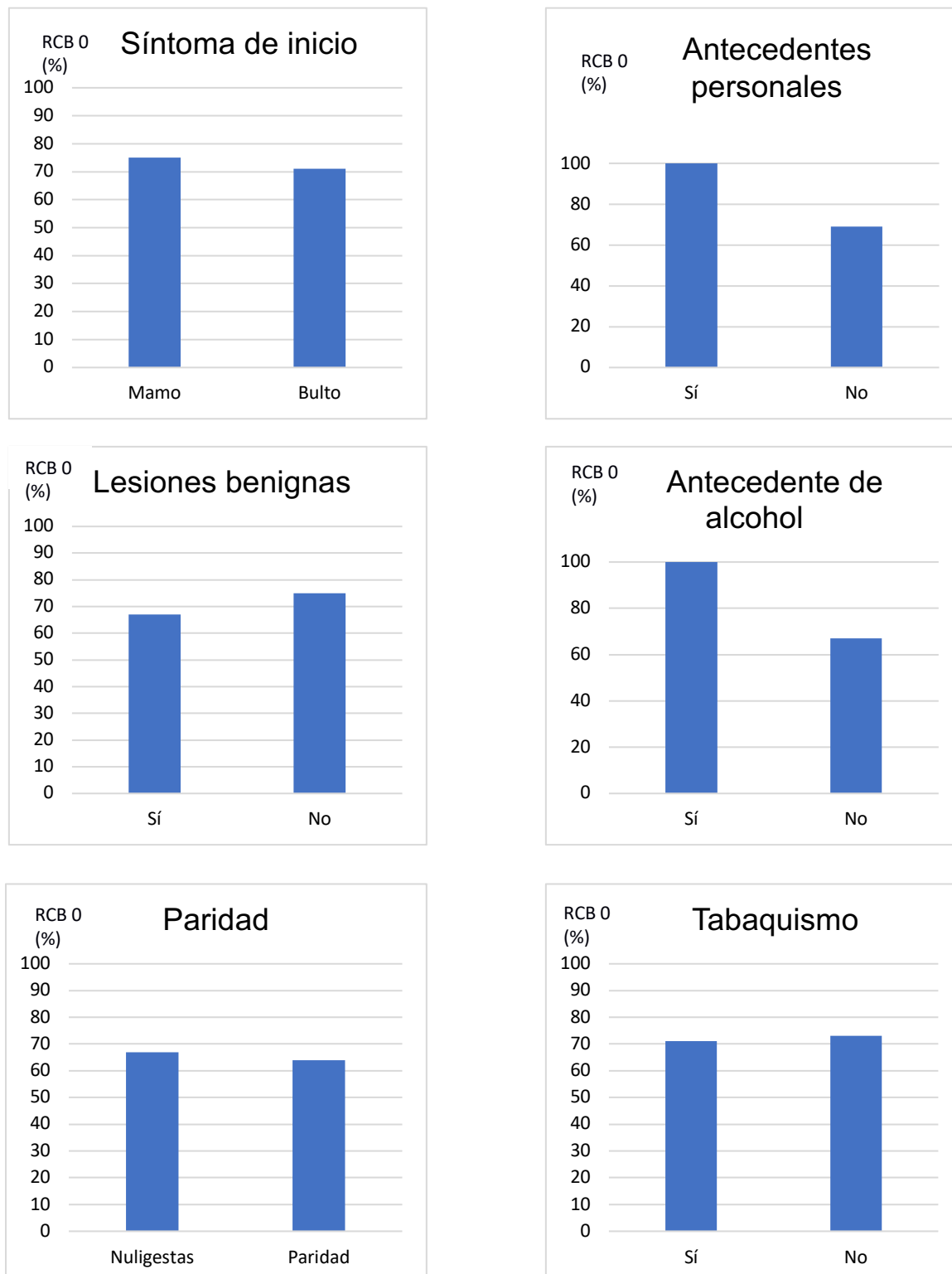


Figura 2. Variables sin influencia en la respuesta

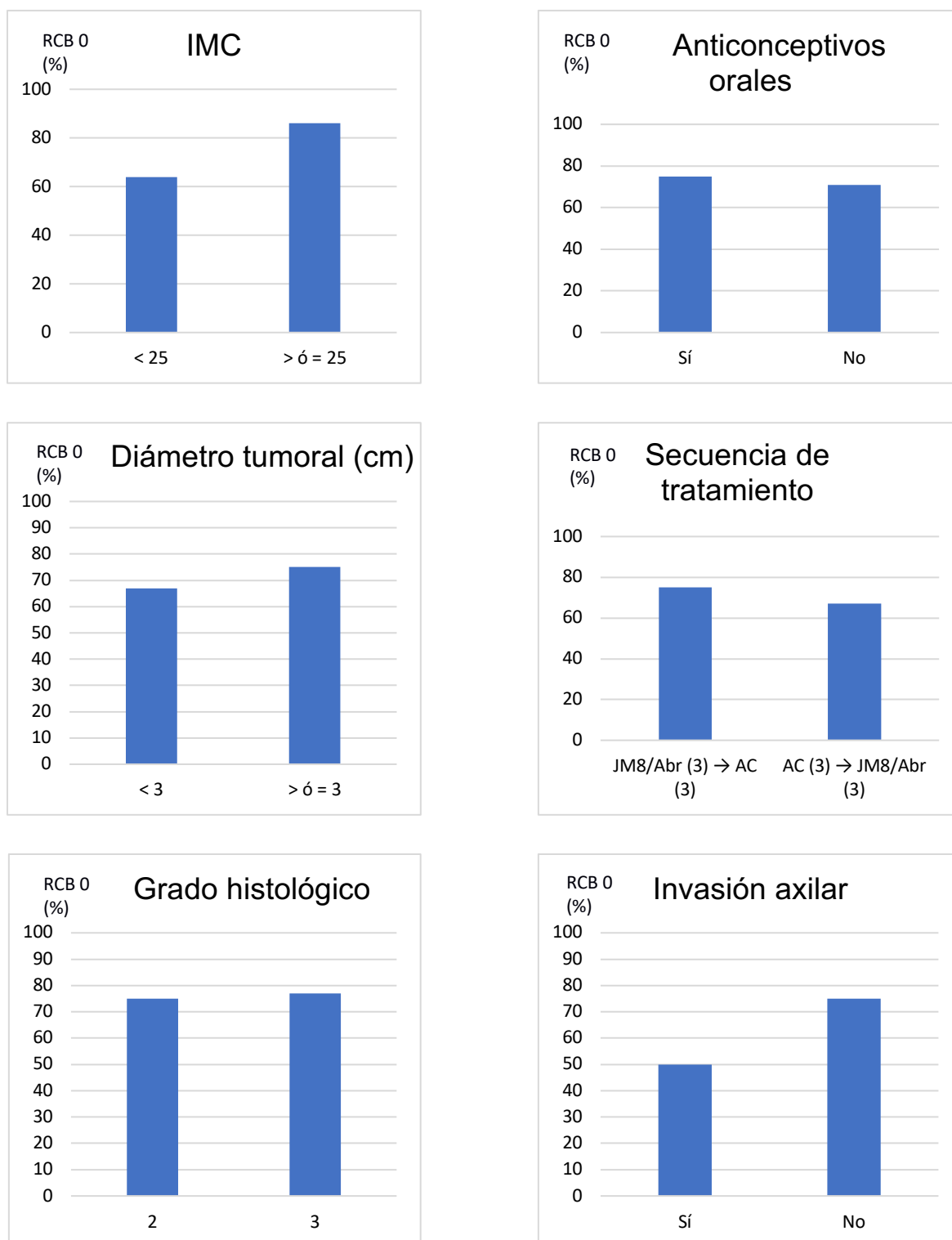


Figura 2 (cont.) Variables sin influencia en la respuesta

Otras variables proporcionan RCPs en apariencia distintas, pero sin alcanzar significación estadística (Figura 3).

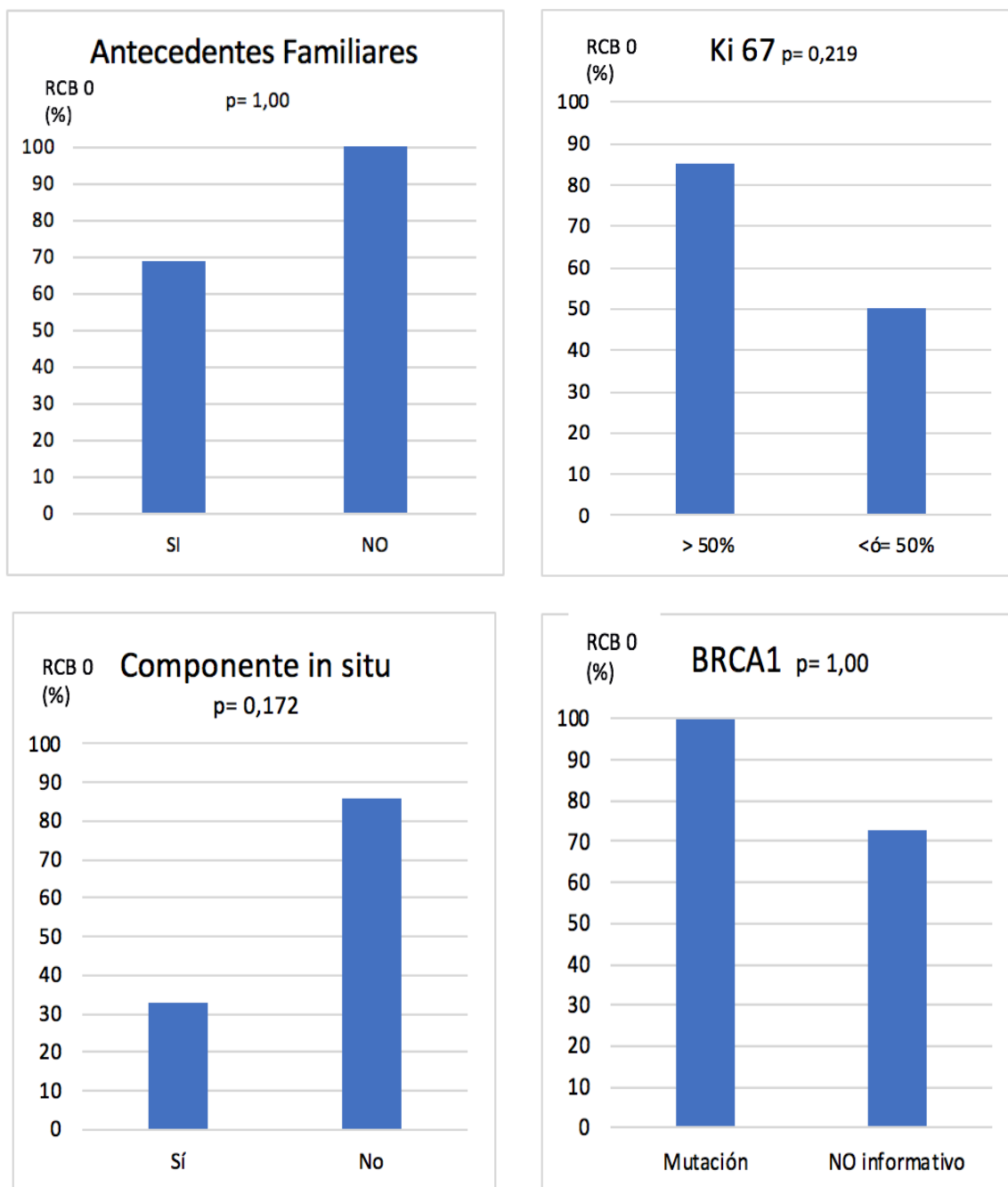


Figura 3. Variables con repercusión aparente en la respuesta, pero sin significación estadística

Respecto a la intensidad de dosis de carboplatino y nab-paclitaxel, cuando se mantiene por encima del 95% de la programada, la RCB-0 es del 81,8%, frente al

57,1% cuando es inferior al 95% de la teórica. El hecho se refleja en la Figura 4, pero no alcanza significación estadística ($p= 0,326$).

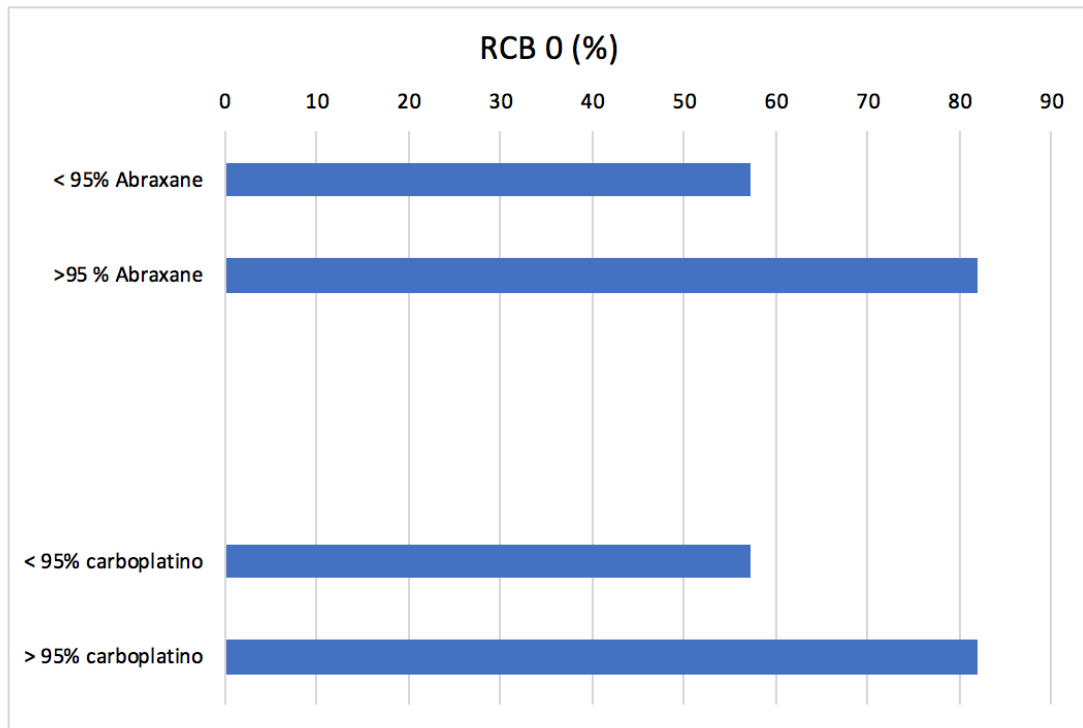


Figura 4. Intensidad de dosis y respuesta

Por último, se encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a la RCP en la edad, el estatus menopáusico y la calcificación del tumor. Por edad, las pacientes menores de 45 años logran RCB 0 en el 100% de las pacientes, mientras que las mayores alcanzan un 50% ($p = 0.036$). Las mujeres menopáusicas obtienen un 38% de RCB-0, frente al 100% de las premenopáusicas ($p = 0.007$). Los tumores con calcificación alcanzan un 40% de RCB-0, siendo del 92% en los que no la presentan ($p = 0.053$). De todo ello da cuenta la Figura 5.

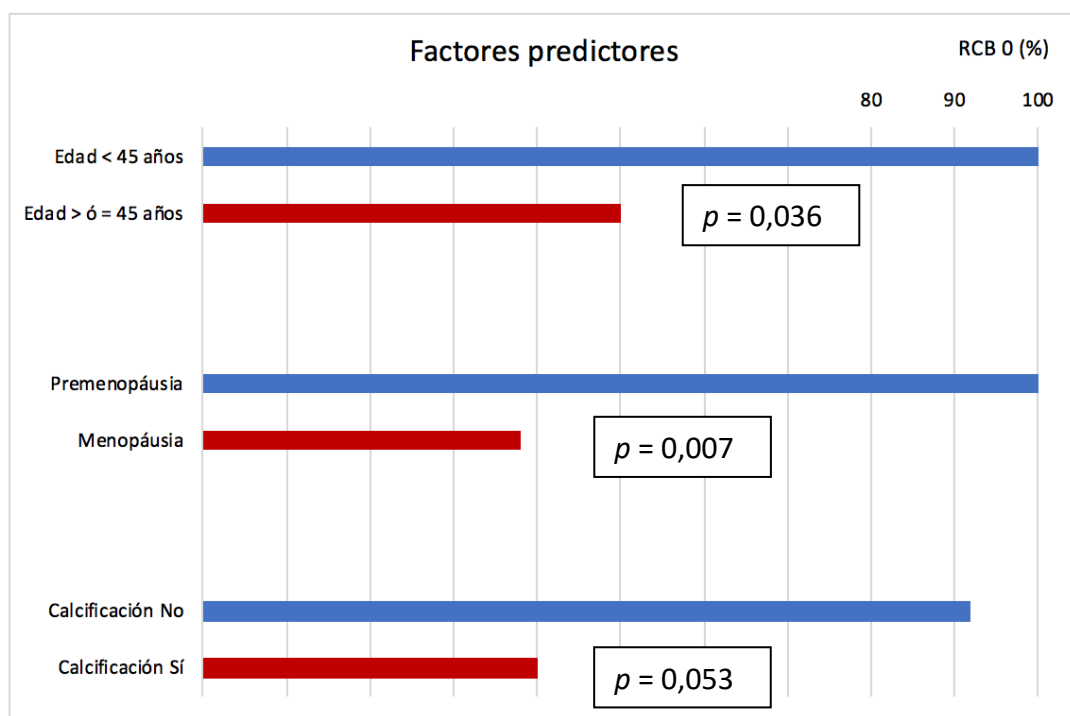


Figura 5. Factores predictores de respuesta completa patológica

V. INFILTRACIÓN LINFOCITARIA (TILs)

Sin tener en cuenta el subtipo de linfocito, en los tumores con predominio linfocitario se obtiene un 100% de RCB-0, frente a aquellos con poca infiltración linfoide, con un 60% de RCB 0 (Figura 6).

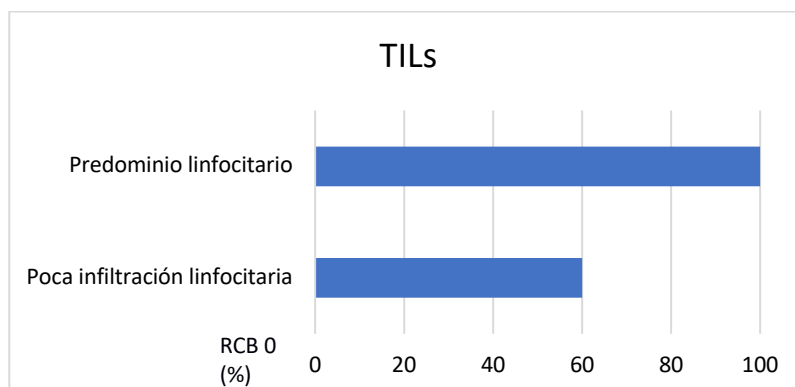


Figura 6. Patrones de infiltración linfoide y respuesta

Teniendo en cuenta la distribución espacial de los linfocitos, con independencia de los subtipos celulares, es distinto el significado de la infiltración peri o intratumoral. Un patrón de predominio linfoide, frente a la escasez de linfocitos, no tiene influencia en la RCP si consideramos el compartimento intratumoral. Por el contrario, al observar los linfocitos peritumorales, sí resulta una diferencia en favor del predominio linfocitario respecto del patrón con escasez linfoide (Figura 7).

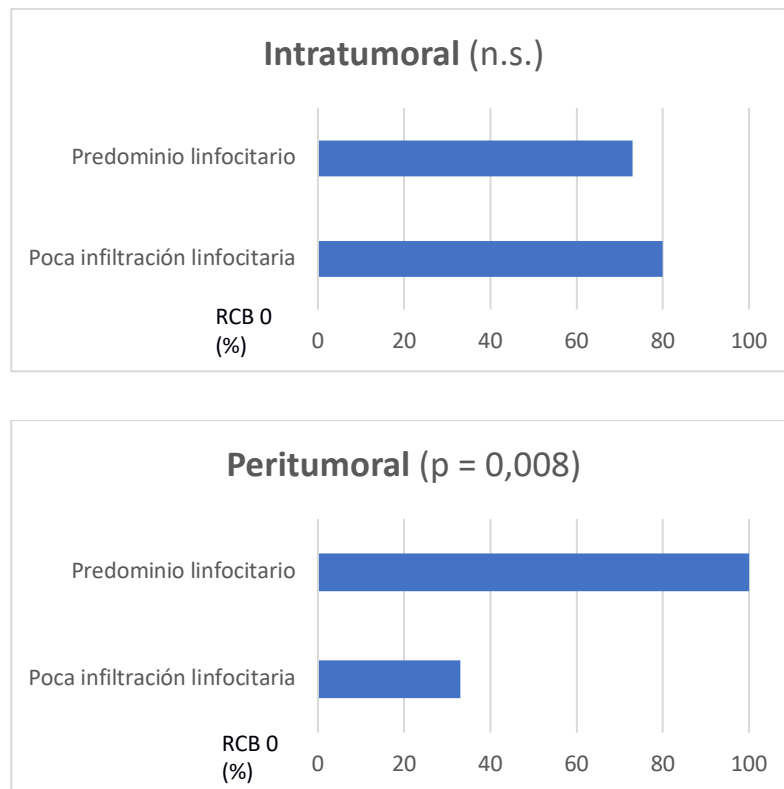


Figura 7. Respuesta en función de la riqueza y distribución anatómica de los linfocitos

Al analizar los CD4+ y CD8+ en el infiltrado **peritumoral**, e **intratumoral**, las tasas de RCB-0 no difieren significativamente. No obstante, el predominio linfocitario peritumoral de estirpe CD8 exhibe una tendencia a predecir más respuestas completas (Figura 8).

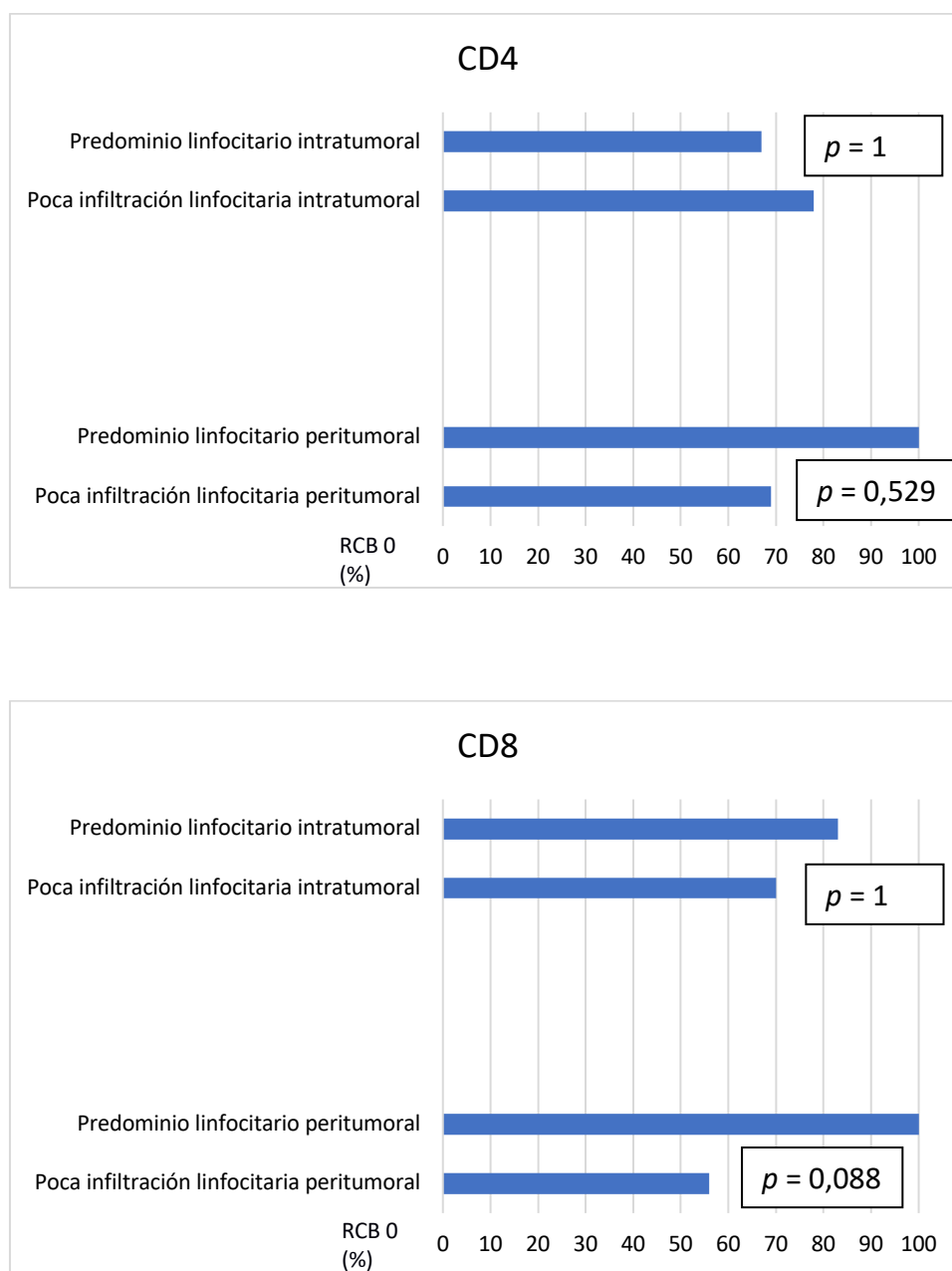


Figura 8. Impacto de las estirpes linfoides en la respuesta

VI. SUPERVIVENCIA

No se ha alcanzado la mediana de supervivencia libre de recaída, pues solo han sucedido 2 recaídas. Una de esas pacientes ha fallecido.

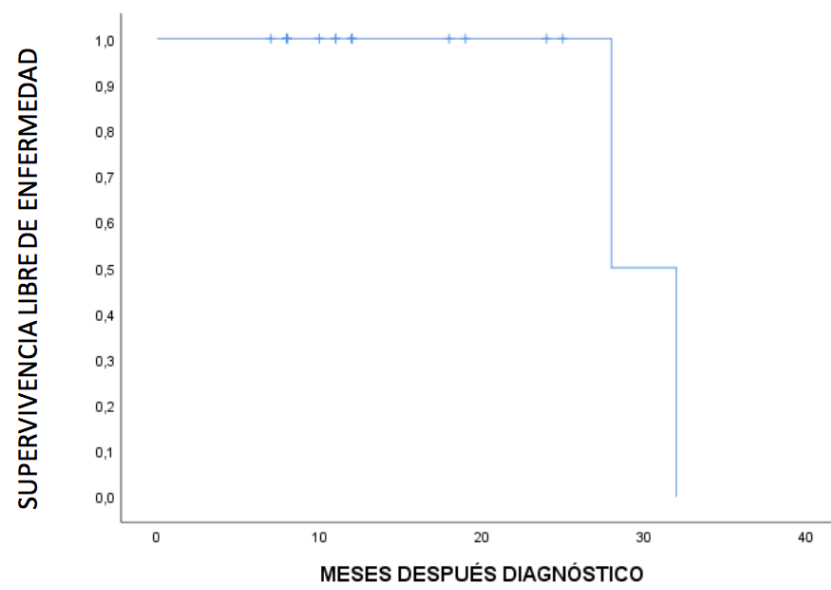


Figura 9. Supervivencia libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

En la Tabla VI se realiza una comparación de los factores epidemiológicos de nuestras pacientes y los descritos en la literatura, en otras dos series, americana (Shinde et al, 2010) y española (Redondo et al, 2012), específicamente de poblaciones triple negativas.

TABLA VI. Datos epidemiológicos de las pacientes						
	HUMV n = 18		Shinde et al, 2010 n = 468		Redondo et al, 2012 n = 39	
	n	%	n	%	n	%
Historia familiar CM	8	44,4	106	22,6	8	20,5
Estatus menopáusico						
Premenopausia	10	55,5	304	65,0	21	53,8
Menopausia	8	44,4	161	35,0	18	46,1
Paridad						
Nuligesta	3	16,6	361	14,6	4	10,2
1-2 hijos	8	44,4	1175	47,5	25	64,1
>2 hijos	3	16,6	904	36,5	10	25,6
Desconocido	4	22,2	33	1,3	0	0
Lactancia						
No	3	16,6	256	54,7	16	41,0
1-4 meses					14	35,9
>4 meses	7	38,8			5	12,8
Desconocido	8	44,4			4	10,2
Uso de anovulatorios						
No	14	77,7	292	63,0	No reportado	
Sí	4	22,2	170	37,0		

En nuestra serie se confirma que los tumores TN son más frecuentes en mujeres premenopáusicas, mujeres que han tenido más hijos y cuanto más temprana es la edad del primer embarazo. (Shinde et al, 2010; Redondo et al, 2012) También son más

frecuentes en mujeres con lactancia de poca duración o ausente, aunque nosotros no lo ratificamos porque no se recogía ese dato en numerosas historias.

La obesidad se ha reconocido como factor de riesgo. (Pierobon M et al, 2013) En nuestra serie, el IMC > 30 era el 16,6%, pero si incluimos las pacientes con sobrepeso llegamos al 38,8%.

Además, se ha descrito que hasta el 20% de los tumores TN exhiben mutación o déficit de BRCA1 (Lidereau et al, 2000), cosa que nosotros verificamos en un 16,7%. Podemos concluir que nuestra serie confirma los rasgos epidemiológicos característicos del fenotipo TN, entre ellos la edad relativamente temprana de las pacientes: otros han reportado medianas de 48 a 56 años (Gerber et al, 2013; Dent et al, 2007; Kern et al, 2013; Gianni et al, 2018), y la nuestra es de 45 años.

En la Tabla VII se comparan las características de los tumores de nuestra serie con los tumores de otras series. No hay diferencias apreciables, aunque nosotros tenemos menos pacientes con afectación axilar y la invasión vascular es menos frecuente. Interesa subrayar que en el estudio ETNA había un 72% de tumores T2, frente al 83,3% de la nuestra. Por consiguiente, nuestros resultados terapéuticos no serían distintos a juzgar por las características basales, ni de las pacientes, ni de los tumores.

TABLA VII. Características clínico-patológicas de los tumores								
	HUMV n = 18		Gerber et al, 2013 n = 663		Dent et al, 2007 n = 180		Kern et al, 2013 n = 30	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Diámetro tumoral (T)								
T1/T2	15	83,3	557	84,0	164	92,1	28	93,3
T3	2	11,3	47	7,1	14	7,9	0	0
T4	0	0	57	8,6			2	6,6
Afectación ganglionar								
N0	16	88,9	272	42,4	70	44,6	19	63,3
N1-3	2	11,1	369	57,6	87	54,4	7	23,3

Grado nuclear								
Alto	13	76,5	471	71,4	101	66,0	23	76,7
Intermedio	4	23,5	182	27,6	37	24,2	6	20,0
Bajo	-		7	1,1	15	9,8	1	3,30
Desconocido	-		3	0,4	-		-	
Invasión vascular								
Ausente		94				60,4		
Presente		6				39,6		

Los esquemas de neoadyuvancia han variado a lo largo de los años. GeparSixto (von Minckwitz et al, 2014a) ratifica la idoneidad de incluir el carboplatino, mientras que GeparSepto (Michael et al, 2016) y ETNA (Gianni et al, 2018) estudian la inclusión de nab-paclitaxel. Con un esquema mixto, nosotros obtenemos una RCB-0 de 72,2%, por encima del 53% descrito en GeparSixto, del 48% alcanzado en el estrato TN del GeparSepto y del 41,1% en las pacientes TN del ETNA. Éste, en concreto, describe que el fenotipo TN ofrece altas posibilidades de RCP, pero sin que el nab-paclitaxel sea relevante. Sin embargo, en nuestro Hospital observábamos un 28,6% de RCP antes de utilizar el nab-paclitaxel, frente al 72,2% actual, lo que sugiere que su galénica es, en efecto, ventajosa respecto del paclitaxel convencional.

En cuanto a las toxicidades, en la Tabla VIII se reflejan las observadas por nosotros y por otros autores. Se había descrito un incremento de todas las toxicidades al incluir el carboplatino (GeparSixto: von Minckwitz et al, 2014b) y de la no hematológica al emplear nab-paclitaxel (GeparSepto: Michael et al, 2016).

TABLA VIII Toxicidad en distintos estudios	HUMV (%)	GeparSixto (%)	GeparSepto (%)
Hematológica			
Anemia	77,7	97	92
Neutropenia	50	94	88
Plaquetopenia	55,5	67	24
Fiebre neutropénica	0	8	3

Extrahematológica			
Astenia	44,4	86	81
Nauseas/vómitos	27,7	40	24
Mucositis	5,5	82	50
Diarrea	16,6	70	51
Alopecia	72,2		93
Exantema	22,2	9	33
Neuropatía	11,1	65	11
Mialgias/altralgias	16,6		37

En ETNA presentaron toxicidades hematológicas con neutropenia un 42 %. Y no hematológicas, astenia un 40%, vómitos un 25%, diarrea un 23%, exantema un 14%, y neuropatía un 62%.

En nuestra serie nos asemejamos más al estudio ETNA, donde la toxicidad no fue tan acusada.

Comparando la toxicidad en nuestra serie vemos en términos generales porcentajes menores tanto de toxicidad hematológica como no hematológica, asemejándose más al estudio ETNA. Cabe atribuir las diferencias a modificaciones del esquema terapéutico.

La intensidad de dosis, tanto de nab-paclitaxel como de carboplatino, es inferior a la teórica en el 44,4% de nuestras pacientes, lo que no es inusual. En GeparSixto el 69% de las pacientes tratadas con carboplatino tuvo una reducción de dosis, en ETNA el 39% tuvo una reducción de dosis y el 37% tuvo un retraso en la dosis, por otro lado en GeparSepto se tuvo que disminuir las dosis de nab-paclitaxel por la toxicidad neuropática, aunque en estudios posteriores se demuestra que la reducción de dosis de nab-paclitaxel no es perjudicial. (Furlanetto et al, 2017) De todos modos, la intensidad reducida en nuestras pacientes es comparable a lo que sucede en otras series (50% en GeparSepto, 42% en Furlanetto) y no ha repercutido en una baja RCP.

Numerosos estudios han intentado identificar predictores de respuesta en CMTN. Aunque distintas variables clínicas o patológicas se correlacionan con la

respuesta en diversos estudios, los datos obtenidos no han podido ser reproducidos de forma consistente. (Davis et al, 2014)

En nuestro análisis de los factores predictores de RCP, a pesar del pequeño tamaño muestral, emergen 3 variables con significación estadística, la edad < 45 años (p 0,036), el estatus premenopáusico (p 0,007) y la ausencia de calcificación tumoral (p 0,053). Esto puede deberse a que los tumores que más se calcifican son de crecimiento más lento, y serían menos quimiosensibles que los tumores de crecimiento más rápido.

Por otra parte, en GeparSixto se aprecia que, en la población con mutación BRCA, la incorporación del platino incrementa de forma llamativa la tasa de RCP, lo que también se observa en el HUMV, con un 100% de RCP, aun sin alcanzar significación estadística. Lo mismo nos ocurre con el Ki 67, al que otros sí le otorgan valor predictivo. (Denkert et al, 2009; Gianni et al, 2018)

Un resultado interesante que hemos obtenido, es la obtención de una RCB 0 mayor en aquellas pacientes en las que se ha dado una dosis > 95 % de su ID (RCB0 81,8%) frente a las pacientes que tuvieron una dosis < 95 % de su ID (RCB 0 57,1%). Tanto con carboplatino como con nab-paclitaxel se verificaba esta tendencia.

Es probable que no se haya alcanzado significación estadística por la limitación del tamaño de la muestra. Por lo que sería interesante comprobar esta variable en una muestra mayor, ya que puede ser compensatorio una mayor toxicidad a cambio de una mejor respuesta. Este hecho también lo propone GeparSixto, enfocando esta teoría para futuros estudios.

Los tumores TN, si recaen, habitualmente lo hacen en los 2-3 primeros años de seguimiento. (Saphner et al, 1996) Paradójicamente, son tumores con buena respuesta a la quimioterapia, pero con tendencia a recaer pronto. (Rastelli et al, 2010) De hecho, la obtención de una RCP no es siempre un factor predictor de buena supervivencia a largo plazo. (Untch et al, 2011; Earl et al, 2014; von Minckwitz, 2012, von Minckwitz, 2014; Cortázar et al, 2014) Nuestra serie es demasiado escasa y con un seguimiento demasiado breve para aportar información al respecto, hasta el punto de que solo hemos tenido 2 recaídas, una con previa RCP y otra sin ella.

Se dispone de un metaanálisis según el cual, si la biopsia pre-tratamiento está enriquecida en TILs, aumenta la tasa de RCP. (Mao et al, 2014) Nosotros hemos observado una tendencia a que un patrón de predominio linfocitario se asocie con

más RCB-0. En el estudio GeparSixto, la RCP es del 74% en los tumores TN con predominio linfocitario frente al 46% en los tumores sin predominio linfocitario, y nosotros obtuvimos cifras del 100% y del 60% en las subpoblaciones análogas, aun sin alcanzar significación estadística.

La tipificación de los linfocitos, en función del fenotipo CD8+ o CD4+, repercute en la RCP (Ladoire et al, 2011; Lee et al, 2013) sugiriendo que el infiltrado inmunológico de células CD8 es un factor predictivo.

CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio es válido, pues se basa en una serie comparable con las que sustentan trabajos previos con esquemas de quimioterapia análogos.
2. El esquema de tratamiento utilizado, que incluye doxorrubicina y, en secuencia, un doblete de carboplatino y nab-paclitaxel, proporciona una tasa de RCP estricta del 72,2%, con aceptable toxicidad.
3. Es aconsejable mantener una intensidad de dosis de carboplatino/nab-paclitaxel cercana al 100% de la teórica.
4. Varios parámetros clínicos e histológicos predicen una mejor respuesta a quimioterapia neoadyuvante, en concreto la edad inferior a 45 años, el estatus premenopáusico y la ausencia de calcificación tumoral.
5. La infiltración linfocitaria no determina la RCP en nuestro programa de quimioterapia neoadyuvante. Hay una tendencia a que respondan mejor los tumores con predominio linfocitario peritumoral, en especial de células CD8+
6. Con un seguimiento aún corto, la supervivencia libre de enfermedad es del 88,9%.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvaro Meca A, Debon A, Gill Prieto R, Gil de Miguel A. Breast cancer mortality in Spain: Has it really declined for all age groups? Public Health 2012; 126: 891-5.
- Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al (eds). American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual, 8ª ed. Springer-Verlag, Nueva York, 2017; p 1032.
- Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol 1998; 16: 93-100.
- Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Ann Oncol 2015; 26: 1280-91.
- Camino-Mathewa A, Foote JB, Emens LA. Immune targeting in breast cancer. Oncology (Williston Park) 2015; 29: 375-85.
- Collet K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1108-12.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384: 164-72.
- Davis SL, Eckhardt SG, Tentler JJ, Diamond JR. Triple-negative breast cancer: bridging the gap from cancer genomics to predictive biomarkers. Ther Adv Med Oncol 2014; 6: 88-100.
- De Juan Ferré A. Estudio intramural de fase II de quimioterapia neoadyuvante con sales de platino, doxorubicina y taxanos en cáncer de mama operable. "Tesis Doctoral": Experiencia del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina, 2016.
- Denkert C, Budczies J, Darb-Esfahani S, Györfy B, Sehouli J, Könsgen D, et al. A prognostic gene expression index in ovarian cancer - validation across different independent data sets. J Pathol 2009; 273-80.

- Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2015; 33: 983-91.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-34.
- Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 423-8.
- Earl HM, Vallier AL, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2 × 2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 201-12.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trottie A. En: Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trottie A (eds). *The AJCC Cancer Staging Manual*, 7ª ed. Springer, Nueva York, 2010; pp 718.
- Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, Carey L, Davis SE, Buxton M, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: Results from the I-SPY 1 trial – CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3242-9.
- Furlanetto J, Jackisch C, Untch M, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel 125 mg/m² and nab-paclitaxel 150 mg/m² compared to paclitaxel in early high-risk breast cancer. Results from the neoadjuvant randomized GeparSepto study (GBG 69). *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163: 495-506.
- Gerber B, Loibl S, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline taxane based chemotherapy in 678 triple

negative primary breast cancers; results from the GeparQuinto study. *Ann Oncol* 2013; 24: 2978-84.

- Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, et al. Comparing neoadjuvant nab-paclitaxel vs paclitaxel both followed by anthracycline regimens in women with erbb2/HER2-negative breast cancer - The evaluating treatment with neoadjuvant abraxane (ETNA) trial. A randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 302-8.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7794-803.
- Hryniuk W. Dosage parameters in chemotherapy of breast cancer. *Breast Dis* 2001; 14: 21-30.
- Kern P, Kalisch A, Kolberg HC, Kimming R, Otterbach F, von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant anthracycline free chemotherapy with carboplatin and docetaxel in triple negative early stage breast cancer a multicentric analysis of feasibility and rates of pathologic complete response. *Chemotherapy* 2013; 59: 387-94.
- Ladoire S, Mignot G, Dabakuyo S, Arnould L, Apetoh L, Rébé C, et al. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol* 2011; 224: 389-400.
- Lavado Fernández AI. Estudio de factores anatomopatológicos predictivos de respuesta patológica a quimioterapia neoadyuvante y su valor pronóstico en el cáncer de mama. "Tesis Doctoral" Universidad de Málaga, Facultad de Medicina, 2017, p 130.
- Lee HJ, Seo JH, Ahn JH, Ahn SH, Gong G. Tumor-associated lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2013; 16: 32-9.
- Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, Antoniou AC. BOADICEA: A comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genetics in Medicine* 2019: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0406-9>
- Lidereau R, Eisinge, Champeme MH, Nogues C, Bieche I, Birnbaum D, et al. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1206-10.

- Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013; 31: 860-7.
- Mao Y, Qu Q, Zahng Y, Lui J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e11503.
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-94.
- Mieog SJ, Van der Hage JH, van de Velde CC. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Apr 18 (2): CD005002.
- Miller M, Ottensen RA, Niland JC, Kruper L, Chen SL, Vito C. Tumor response ratio predicts overall survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3317-23.
- Milles D, Cameron D, Bondarenko I, Manzyuk L, Alcedo JC, López RI, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDiAN): a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation. *Eur J Cancer* 2017; 70: 146-55.
- Mustacchi G, De Laurentiis M. The role of taxanes in triple-negative breast cancer: literature review. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 4303-18.
- Oakam C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast* 2012; 19: 312-21.
- Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12: 320-7.
- Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Makris A, Suckling J, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy

at contrast enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology* 2006; 239: 361-74.

- Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 307-14.
- Pruneri G, Vingiani A, Bagnardi V, Rotmensz N, De Rose A, Palazzo A, et al. Clinical validity of tumor-infiltrating lymphocytes analysis in patients with triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 249-56.
- Rastelli F, Biancanelli S, Falzetta A, Martignetti A, Casi C, Bascioni R, et al. Triple negative breast cancer: current state of the art. *Tumori* 2010; 96: 875-88.
- Redondo CM, Gago-Domínguez M, Ponte SM, Castelo ME, Jiang X, García AA, et al. Breast feeding, parity and breast cancer subtypes in a Spanish cohort. *PLoS One* 2012; 7: e40543.
- Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010; 21: 30-6.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738-46.
- Shinde SS, Forman MR, Kuerer HM, Yan K, Peintinger F, Hunt KK, et al. Higher parity and shorter breastfeeding duration: association with triple negative phenotype of breast cancer. *Cancer* 2010; 116: 4933-43.
- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 13-21.
- Symmans WF, Peintinger F, Hatzacis C, Rajan R, Kueuer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414-22.

- Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with Residual Cancer Burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1049-60.
- Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in Human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3351-57.
- Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 345-56.
- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796-804.
- von Minckwitz G, Loibl S, Untch M, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab or everolimus for HER2-negative primary breast cancer (GBG 44-GeparQuinto). *Ann Oncol* 2014; 25: 2363-72. (a)
- von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 747-56. (b)

AGRADECIMIENTOS

He llegado. He llegado con este proyecto de fin de carrera al final de un viaje de seis años, un viaje que habría sido imposible hacer sin el apoyo constante de muchas personas.

En primer lugar, quiero darle las gracias al director de este proyecto, el Dr. José Manuel López Vega, por haber hecho posible este trabajo y por todas las cosas que me ha enseñado.

Más quisiera dárselas a mi familia, en especial a mi madre y a mi hermano Pablo. Y también a mi abuelita, a mi tía Jacinta, a mis tíos Manolo y Virita, y a mi otro Pablo. Todos y cada uno de ellos han hecho posible que hoy esté aquí escribiendo esto. Habéis hecho que me levante de cada tropiezo y me habéis enseñado a luchar por lo que quiero. Gracias por ayudarme a que mis sueños se hagan realidad.

Gracias también a todas esas personas que me ha regalado esta carrera, a Ana, Lucía, Inma, Estrella y a todos los profesores y médicos que me han ido poniendo trocitos de pan en el camino para no perderme.

Y por último, quiero recordarte a ti que ya no estás. A ti, papá, tengo que agradecerte estar donde estoy hoy, porque sin ti esto no hubiera sido posible, por ti me embarqué en esta aventura, y por ti he conseguido acabarla. Recuerdo con cariño las veces que me decías las cosas por mi bien. Y todas las cosas buenas y alegres que me sigan sucediendo, en parte serán por todo lo que me enseñaste.

Seguiré cumpliendo sueños. Y tú estarás en algún sitio asintiendo. Gracias.

